

19 BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift

11 DE 3632329 A1

21 Aktenzeichen: P 36 32 329.2
22 Anmeldetag: 24. 9. 86
43 Offenlegungstag: 31. 3. 88

51 Int. Cl. 4:

C07D 215/24

C 07 D 215/20

C 07 D 215/14

C 07 D 213/38

C 07 D 213/30

A 61 K 31/44

A 61 K 31/47

C 07 D 213/62

C 07 D 213/74

C 07 D 217/24

C 07 D 217/12

C 07 D 217/02

Behördeneigentum

71 Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

72 Erfinder:

Mohrs, Klaus, Dipl.-Chem. Dr.; Perzborn, Elisabeth, Dipl.-Biol. Dr.; Seuter, Friedel, Dr., 5600 Wuppertal, DE; Fruchtmann, Romanis, Dipl.-Biol., 5000 Köln, DE; Kohlsdorfer, Christian, Dipl.-Biol. Dr., 5042 Erftstadt, DE

54 Substituierte Phenylsulfonamide

Neue substituierte Phenylsulfonamide können durch Umsetzung von entsprechenden Aminen mit Sulfonhalogeniden hergestellt werden. Die neuen Verbindungen können als Wirkstoffe zur Hemmung von enzymatischen Reaktionen und zur Hemmung der Thrombozytenaggregationen eingesetzt werden.

DE 3632329 A1

BEST AVAILABLE COPY

Patentansprüche

1. Phenylsulfonamide der Formel (I)



in welcher

15 R^1 — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl.

R^2 — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht.

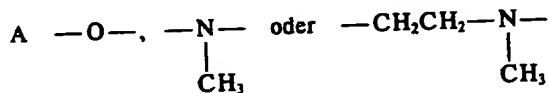
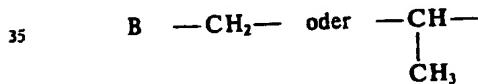
20 R^3 — für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxy carbonyl oder

— für Pentafluorphenyl oder

— für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl, Aryloxy, Cyano, Alkoxy carbonyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl und

25 X — für eine Gruppierung $-O-$, $-A-B-$ oder $-B-A-$ steht,

wobei

bedeutet
und

bedeutet,

40 wobei R^1 nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung $-O-$ steht,
und deren Salze.

2. Phenylsulfonamide nach Anspruch 1, wobei

45 R^1 — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Niederalkoxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkoxysulfonyl,

R^2 — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, oder Niederalkoxycarbonyl steht,

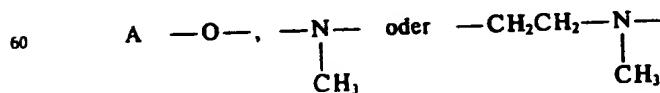
50 R^3 — für Phenyl steht, das bis zu 2fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Cyano, Niederalkoxycarbonyl oder

— für Pentafluorphenyl oder

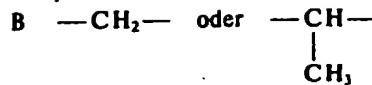
— für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Phenoxy, Cyano, Niederalkoxy oder Trifluormethyl und

55 X — für eine Gruppierung $-O-$, $-A-B-$ oder $-B-A-$ steht,

wobei

bedeutet
und

ORIGINAL INSPECTED



bedeutet.

5

wobei R^1 nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung $-\text{O}-$ steht, und deren Salze.

3. Phenylsulfonamide nach den Ansprüchen 1 und 2, wobei

10

R^1 — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Trifluormethyl,

R^2 — für Wasserstoff, Cyano, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Propoxycarbonyl steht,

R^3 — für Phenyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyano, Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder

— für Pentafluorphenyl oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor oder Phenyl und

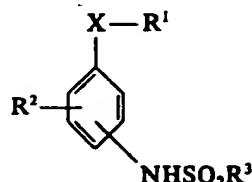
X — für $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ steht

20

wobei R^1 nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung $-\text{O}-$ steht, und deren Salze.

4. Phenylsulfonamide der Formel (I)

25



in welcher

35

R^1 — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl,

R^2 — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht,

R^3 — für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxy carbonyl oder

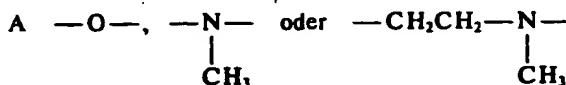
— für Pentafluorphenyl oder

— für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl, Aryloxy, Cyano, Alkoxy carbonyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl und

X — für eine Gruppierung $-\text{O}-$, $-\text{A}-\text{B}-$ oder $-\text{B}-\text{A}-$ steht,

45

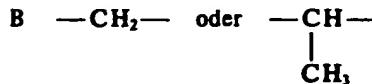
wobei



50

bedeutet und

55



bedeutet,

60

wobei R^1 nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung $-\text{O}-$ steht, und deren Salze,

zur therapeutischen Behandlung.

5. Verfahren zur Herstellung von Phenylsulfonamiden der Formel (I)

65



in welcher

10 R¹ — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl.

15 R² — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht.

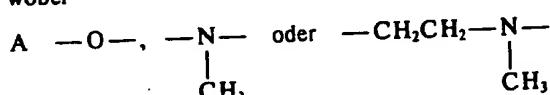
R³ — für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxy carbonyl oder

20 — für Pentafluorphenyl oder

— für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl, Aryloxy, Cyano, Alkoxy carbonyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl und

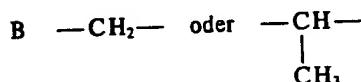
X — für eine Gruppierung —O—, —A—B— oder —B—A— steht.

25



bedeutet und

84

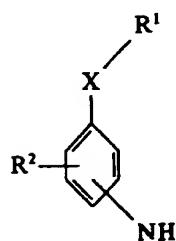


bedeutet,

3

wobei R¹ nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht, und deren Salze, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Amine der allgemeinen Formel (II)

40



三

50

in welcher R¹, R² und X die oben angegebene Bedeutung haben, mit Sulfonsäurehalogeniden der allgemeinen Formel (III)



in welcher

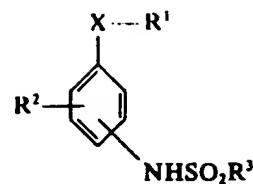
R³ die oben angegebene Bedeutung hat und Y für Halogen steht

64

in Gegenwart eines inerten Lösemittels, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umsetzt und dann gegebenenfalls im Fall der Herstellung der Salze mit einer entsprechenden Säure umsetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, o. -30°C bis +150°C durchführt

–30°C bis +150°C durchführt.
7. Ausmittel enthaltend ein oder mehrere Phenylsulfonamide der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R¹ — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl,

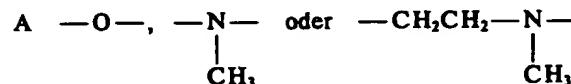
R² — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht,

R³ — für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxy carbonyl oder

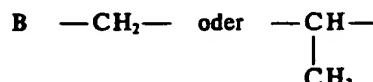
— für Pentafluorphenyl oder

— für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl, Aryloxy, Cyano, Alkoxy carbonyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl und

X — für eine Gruppierung —O—, —A—B— oder —B—A— steht,
wobei



bedeutet und

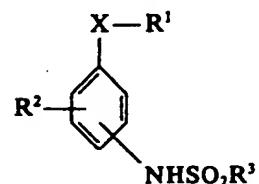


bedeutet,

wobei R¹ nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht,
und deren Salze.

8. Arzneimittel nach Anspruch 7, enthaltend 0,5 bis 90 Gew.-% Phenylsulfonamide, bezogen auf die Gesamt-
mischung.

9. Verwendung von Phenylsulfonamiden der Formel



in welcher

R¹ — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl,

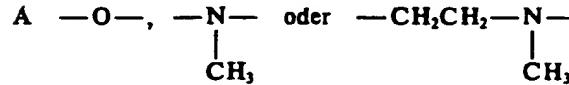
R² — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht,

R³ — für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxy carbonyl oder

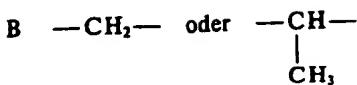
— für Pentafluorphenyl oder

— für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl, Aryloxy, Cyano, Alkoxy carbonyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl und

X — für eine Gruppierung —O—, —A—B— oder —B—A— steht,
wobei



bedeutet und



bedeutet.

wobei R^1 nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung $-O-$ steht, und deren Salze,

zur Herstellung von Arzneimitteln.

10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung von Lipoxygenasehemmern.
11. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung von Thrombozytenaggregationshemmern.
12. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Hemmung von enzymatischen Reaktionen.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft substituierte Phenylsulfonamide, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Aus der US-Patentschrift 45 81 457 ist bekannt, das Phenylsulfonamide mit einer Benzimidazolylmethoxygruppe oder mit einer Benzothiazolylmethoxygruppe im Aromaten antiinflammatorische Wirkung haben. O-Pyridyl-benzylsulfonamide werden in JP 61/010548 mit einer antiinflammatorischen und antithrombotischen Wirkung und in CA 101, 110849 v mit einer Pflanzenschutzwirkung beschrieben.

25 Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Phenylsulfonamide der allgemeinen Formel(I)



35 in welcher

R^1 — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl, R^2 — Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl

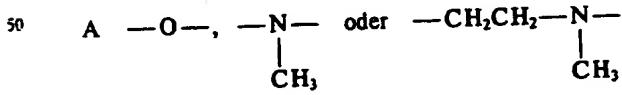
R² – für zurück

R^3 – für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxy carbonyl oder

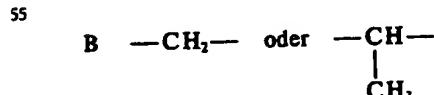
oder
— für Pentafluorphenyl oder
— für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituier

X — für eine Gruppierung $-O-$, $-A-B-$ oder $-B-A-$ steht, wobei:

WÖDERT



bedeutet und



60 bedeutet.

wobei R¹ nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung –O– steht, wie in Salzen.

65 und deren Salze. Die erfindungsgemäßen substituierten Phenylsulfonamide können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Säuren genannt. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der substituierten Phenylsulfonamide können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure,

Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Die erfindungsgemäßen Stoffe zeigen überraschenderweise eine gute antiinflammatorische und thrombozytenaggregationshemmende Wirkung und können zur therapeutischen Behandlung von Menschen und Tieren verwendet werden.

Alkyl steht im allgemeinen für einen verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl genannt.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist der Cyclopantan- und der Cyclohexanring. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

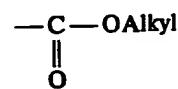
Alkoxy steht im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkoxy mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt.

Alkylthio steht im allgemeinen für einen über ein Schwefelatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkylthio mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkylthiorest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, Pentylthio, Isopentylthio, Hexylthio, Isohexylthio, Heptylthio, Isoheptylthio, Octylthio oder Isooctylthio genannt.

Alkylsulfonyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der über eine SO₂-Gruppe gebunden ist. Bevorzugt ist Niedrigalkylsulfonyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, Pentylsulfonyl, Isopentylsulfonyl, Hexylsulfonyl, Isohexylsulfonyl.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl, Naphthyl und Biphenyl.

Alkoxy carbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkoxycarbonyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Insbesondere bevorzugt wird ein Alkoxy carbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxy carbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

Aryloxy steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Bevorzugte Aryloxyreste sind Phenoxy oder Naphthoxy.

Halogenalkyl steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niederalkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Halogenatomen, bevorzugt mit einem oder mehreren Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen. Bevorzugt ist Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und mit einem oder mehreren Fluor- und/oder Chloratomen. Besonders bevorzugt ist Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und mit bis zu 5 Fluoratomen oder mit bis zu 3 Chloratomen. Beispielsweise seien genannt: Fluormethyl, Chlormethyl, Brommethyl, Fluorethyl, Chlorethyl, Bromethyl, Fluorpropyl, Chlorpropyl, Brompropyl, Fluorbutyl, Chlorbutyl, Brombutyl, Fluorisopropyl, Chlorisopropyl, Bromisopropyl, Fluorisobutyl, Chlorisobutyl, Bromisobutyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Dichlormethyl, Trichlormethyl, Difluorethyl, Dichlorethyl, Trifluorethyl und Trichlorethyl. Ganz besonders bevorzugt sind Trifluormethyl, Difluormethyl, Fluormethyl und Chlormethyl.

Halogenalkoxy steht im allgemeinen für über ein Sauerstoffatom gebundenes geradkettiges oder verzweigtes Niederalkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Halogenatomen, bevorzugt mit 1 oder mehreren Fluor-, Chlor- und/oder Bromatomen. Bevorzugt ist Halogenalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und mit einem oder mehreren Fluor- und/oder Chloratomen. Besonders bevorzugt ist Halogenalkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und mit bis zu 5 Fluoratomen oder mit bis zu 3 Chloratomen. Beispielsweise seien genannt: Fluormethoxy, Chlormethoxy, Fluorethoxy, Chlorethoxy, Bromethoxy, Fluorpropoxy, Chlorpropoxy, Brompropoxy, Fluorbutoxy, Chlorbutoxy, Brombutoxy, Fluorisopropoxy, Chlorisopropoxy, Bromisopropoxy, Difluormethoxy, Dichlormethoxy, Trifluormethoxy, Trichlormethoxy, Difluorethoxy, Dichlorethoxy, Trifluorethoxy, Trichlorethoxy. Ganz besonders bevorzugt sind Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Fluormethoxy und Chlormethoxy.

Bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R¹ — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Niederalkoxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkoxysulfonyl,

R² — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, oder Niederalkoxycarbonyl steht,

R³ — für Phenyl steht, das bis zu 2fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Cyano,

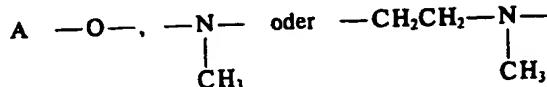
5 Niederalkoxycarbonyl oder

— für Pentafluorphenyl oder

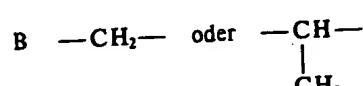
— für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Phenoxy, Cyano, Niederalkoxy oder Trifluormethyl und

10 X — für eine Gruppierung —O—, —A—B— oder —B—A— steht,

wobei



15 bedeutet und



20 bedeutet.

wobei R¹ nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht,

25 und deren Salze.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher

30 R¹ — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Trifluormethyl,

R² — für Wasserstoff, Cyano, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Propoxycarbonyl steht,

35 R³ — für Phenyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cyano, Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder

— für Pentafluorphenyl oder

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor oder Phenyl und

40 X — für —O—, —OCH₂—, —CH₂O—, —OCH(CH₃)—, —CH₂N(CH₃)CH₂CH₂— steht,

wobei R¹ nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht,

und deren Salze.

Beispielsweise seien folgende substituierte Phenylsulfonamide genannt:

45 N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-butansulfonamid

N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid

N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-butansulfonamid

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-butansulfonamid

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-butansulfonamid

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid

N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-butansulfonamid

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)-3-chlorphenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)-3-chlorphenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid	
N-[4-(6-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid	
N-[4-(6-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]4-chlorbenzolsulfonamid	5
N-[2-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]4-chlorbenzolsulfonamid	
N-[2-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid	
N-[4-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]4-chlorbenzolsulfonamid	
N-[4-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]3-trifluormethylbenzolsulfonamid	
N-[4-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]butansulfonamide	
N-[2-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]4-chlorbenzolsulfonamid	
N-[2-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]butansulfonamid	10
N-[4-(4-Methylchinolin-2-yloxy)phenyl]4-chlorbenzolsulfonamide	
N-[4-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]4-chlorbenzolsulfonamid	
N-[4-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]3-trifluormethylbenzolsulfonamid	
N-[4-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]butansulfonamid	
N-[4-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]3-chlorpropansulfonamid	15
N-[4-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]pentafluorbenzolsulfonamid	
N-[4-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]1-methylbutansulfonamid	
N-[2-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]4-chlorbenzolsulfonamid	
N-[2-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]3-trifluormethylbenzolsulfonamid	
N-[2-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]butansulfonamid	20
N-[2-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]3-chlorpropansulfonamid	
N-[3-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]4-chlorbenzolsulfonamid	
N-[3-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]3-trifluormethylbenzolsulfonamid Hydrochlorid	
N-[3-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]butansulfonamid	
N-[3-(Chinolin-2-yl-methyloxy)phenyl]3-chlorpropansulfonamid	25
N-[4-(1-Chinolin-2-yl)ethyloxy]phenyl]butansulfonamid	
N-[4-(Chinolin-2-yl)methyloxy-3-cyano-phenyl]butansulfonamid	
N-[3-Ethoxycarbonyl-4-(chinolin-2-yl)methyloxy-phenyl]butansulfonamid	
N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]4-chlorbenzolsulfonamid	
N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]4-chlorbenzolsulfonamid	30
N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]3-trifluormethylbenzolsulfonamid	
N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]butansulfonamid	
N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]4-fluorbenzolsulfonamid	
N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]butansulfonamid	
N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]3-trifluormethylbenzolsulfonamid	35
N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]3-chlorpropansulfonamid	
N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]3-chlorpropansulfonamid	
N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]4-fluorbenzolsulfonamid	
N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]butansulfonamid	
N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]3-trifluormethylbenzolsulfonamid	40
N,N',N'-[3-(Methyl-pyridyl-aminomethyl)phenyl]4-chlorbenzolsulfonamid	
N,N',N'-[3-[Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl]aminomethyl]-phenyl]4-chlorbenzolsulfonamid	
N,N',N'-[3-[Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl]aminoethyl]-phenyl]3-trifluormethylbenzolsulfonamid	
N,N',N'-[3-[Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl]aminoethyl]-phenyl]butansulfonamid	45

Weiterhin wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfundungsgemäßen substituierten Phenylsulfonamide der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R¹ — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl,

R² — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht,

R³ — für einen Arylrest steht, der bis zu dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Halogen, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Cyano, Nitro oder Alkoxy carbonyl oder

— für Pentafluorphenyl oder

— für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Aryl,

Aryloxy, Cyano, Alkoxy carbonyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl und
X — für eine Gruppierung $-\text{O}-$, $-\text{A}-\text{B}-$ oder $-\text{B}-\text{A}-$ steht,
wobei

5 A —O—, —N— oder —CH₂CH₂—N—

bedeutet und

15 bedeutet.

wobei R¹ nicht für einen Pyridylrest stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht, und deren Salze gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Amine der allgemeinen Formel (II)



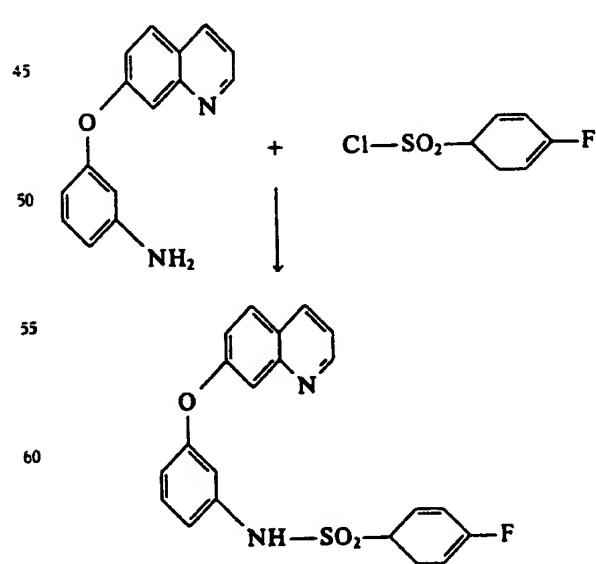
30 in welcher R^1, R^2 und X die oben angegebene Bedeutung haben, mit Sulfonsäurehalogeniden der allgemeinen Formel (III)

B3 SO. V

25 in welcher

R³ die oben angegebene Bedeutung hat und
X für Halogen steht

40 in Gegenwart eines inerten Lösemittels, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umsetzt und dann gegebenenfalls in Gegenwart einer entsprechenden Säure umgesetzt.



65 Als Lösemittel für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder

Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Di-chlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Basen für das erfundungsgemäße Verfahren können übliche basische Verbindungen sein. Hierzu gehören vorzugsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxide wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid, oder Alkali- oder Erdalkalcarbonate wie Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat oder Calciumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat oder Kalium-tert-butylat, oder Alkaliamide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, oder organische Amine wie Benzyltrimethylammoniumhydroxid, Tetrabutylammoniumhydroxid, Pyridin, Dimethylaminopyridin, Triethylamin, N-Methylpyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en oder 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en.

Das erfundungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von -20°C bis $+80^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

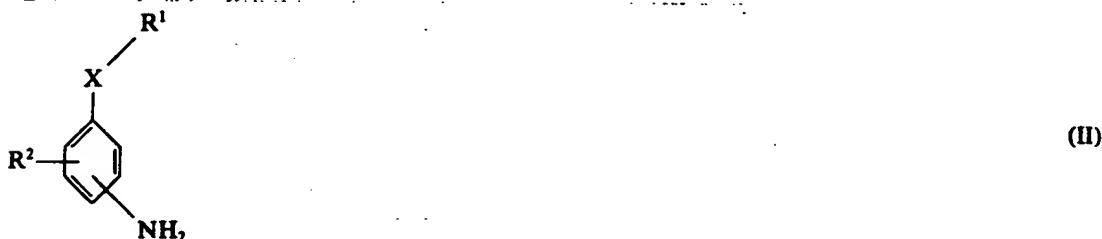
Das erfundungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Im allgemeinen setzt man 1 bis 5 Mol, bevorzugt 1 bis 2 Mol, besonders bevorzugt 1 Mol Sulfonsäurehalogenid, bezogen auf 1 Mol des Amins ein. Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bevorzugt von 1 bis 5 Mol, bezogen auf das Sulfonsäurehalogenid eingesetzt.

Als Sulfonsäurehalogenide für das erfundungsgemäße Verfahren seien beispielsweise genannt:

4-Toluol-sulfonylchlorid
4-Chlorphenyl-sulfonylchlorid
4-Fluorphenyl-sulfonylchlorid
3-Trifluormethylphenyl-sulfonylchlorid
Pentafluorphenyl-sulfonylchlorid
2,5-Dichlorphenyl-sulfonylchlorid
4-Methoxyphenyl-sulfonylchlorid
Propyl-sulfonylchlorid
Butyl-sulfonylchlorid
Isobutyl-sulfonylchlorid
1-Methylbutyl-sulfonylchlorid
3-Chlorpropyl-sulfonylchlorid
4-Chlorbutyl-sulfonylchlorid
Pentylsulfonylchlorid

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Amine der allgemeinen Formel (II)

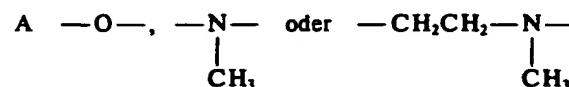


in welcher

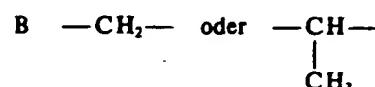
R¹ — für einen Pyridyl-, Chinolyl- oder Isochinolylrest steht, der substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, Alkoxy carbonyl oder Alkylsulfonyl,

R² — für Wasserstoff, Cyano, Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy oder Alkoxy carbonyl steht, und

X — für eine Gruppierung —O—, —A—B— oder —B—A— steht,
wobei



bedeutet und

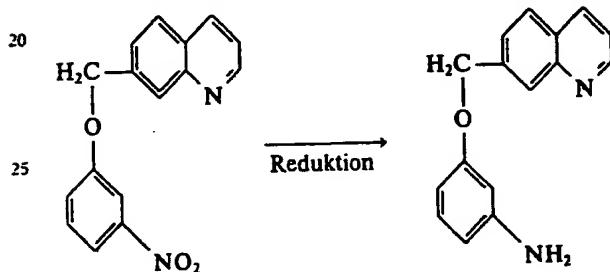


bedeutet.

wobei R¹ nicht für eine Pyridylgruppe stehen darf, wenn X für die Gruppierung —O— steht, können hergestellt werden, indem man Nitroverbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher R¹, R² und X die oben angegebene Bedeutung haben, reduziert. Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema erläutert werden:



30 Die Reduktion erfolgt im allgemeinen durch Hydrierung mit Metallkatalysatoren wie beispielsweise Platin, Palladium, Palladium auf Tierkohle, Platinoxid oder Raney-Nickel, bevorzugt mit Palladium auf Tierkohle, in Anwesenheit von Säuren.

35 Als Säuren können erfindungsgemäß starke Mineralsäuren, aber auch organische Säuren eingesetzt werden. Bevorzugt sind dies Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, oder Carbonsäuren wie Essigsäure, Oxalsäure, Trifluoressigsäure, oder Sulfosäuren wie Methan-, Ethan-, Phenyl- oder Toluolsulfonsäure, oder Naphthalindisulfonsäure.

40 Der Katalysator wird hierbei im allgemeinen in einer Menge von 0,1 bis 50 Mol-%, bevorzugt von 1 bis 10 Mol-% bezogen auf 1 Mol der Nitroverbindung eingesetzt.

45 Die Hydrierung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von —20°C bis +100°C, bevorzugt im Bereich von 0°C bis +50°C.

50 Im allgemeinen erfolgt die Hydrierung bei Normaldruck. Es ist ebenso möglich, die Hydrierung bei einem Überdruck von 2 bis 200 bar, bevorzugt von 2 bis 50 bar durchzuführen.

55 Als Lösemittel für die Hydrierung eignen sich Wasser und inerte organische Lösemittel. Bevorzugt gehören hierzu Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykolmono- oder -dimethylether, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Eisessig, Trifluoressigsäure, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Essigester, Aceton oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

60 Darüber hinaus kann die Reduktion auch nach Methoden durchgeführt werden, wie sie im allgemeinen zur Reduktion von Nitrogruppen zu Aminogruppen üblich ist. Hierbei seien beispielsweise zu nennen: Die Reduktion mit Hydrazin in Wasser und/oder Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, bevorzugt in Anwesenheit von Katalysatoren wie Platin, Palladium oder Palladium auf Tierkohle in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +100°C.

65 Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in inerten Lösemitteln wie Ether z. B. Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff in einem Temperaturbereich von —30°C bis +150°C, bevorzugt von 0°C bis +80°C oder Reduktion mit Zink in Wasser und/oder Alkoholen wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol in Anwesenheit von Säuren wie Salzsäure oder Essigsäure.

70 Als Amine werden beispielsweise erfindungsgemäß verwendet:

- 8-(2-Aminophenoxy)chinolin
- 7-(4-Aminophenoxy)chinolin
- 8-(4-Aminophenoxy)chinolin
- 8-(3-Aminophenoxy)chinolin
- 8-(4-Aminophenoxy)-4-methyl-chinolin
- 8-(4-Amino-2-chlorphenoxy)chinolin
- 8-(4-Aminophenoxy)-6-methyl-chinolin

8-(2-Aminophenoxy)-4-methyl-chinolin
 6-(2-Aminophenoxy)chinolin
 2-(4-Aminophenoxy)methyl)chinolin
 2-(2-Aminophenoxy)methyl)chinolin
 2-(3-Aminophenoxy)methyl)chinolin
 2-(4-Amino-2-cyano-phenoxy)methyl)chinolin
 2-[1-(4-Aminophenoxy)ethyl]chinolin
 2-(4-Amino-2-ethoxycarbonyl-phenoxy)methyl)chinolin
 8-(2-Aminobenzyl)oxy)chinolin
 8-(3-Aminobenzyl)oxy)chinolin
 2-[N-(3-Aminobenzyl)-N-methyl]aminopyridin
 2-[2-(N-3-aminobenzyl-N-methyl)aminoethyl]pyridin

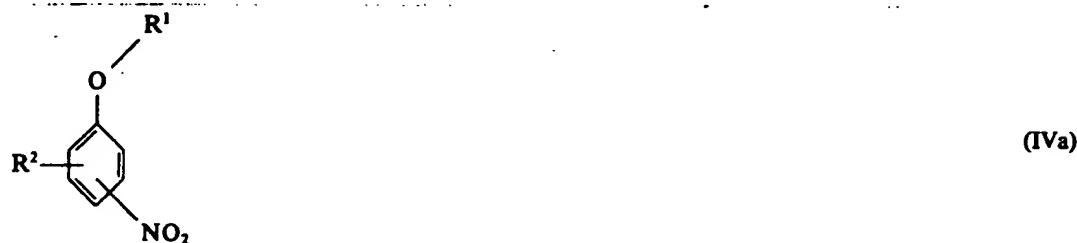
5

10

15

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Nitroverbindungen der allgemeinen Formel (IV), wobei

a) Nitroverbindungen, in welchen R¹ und R² die angegebene Bedeutung haben und X für —O— steht, R¹ jedoch nicht für einen Pyridylrest steht, der allgemeinen Formel (IVa)



entsprechen und wobei

b) Nitroverbindungen, in welchen R¹ und R² die angegebene Bedeutung haben und X für —A—B— steht, der allgemeinen Formel (IVb)



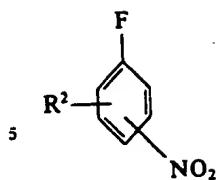
entsprechen und wobei

c) Nitroverbindungen, in welchen R¹ und R² die angegebene Bedeutung haben und X für —B—A— steht, der allgemeinen Formel (IVc)



entsprechen,

können hergestellt werden, indem man Fluornitrophenylverbindungen der allgemeinen Formel (V)



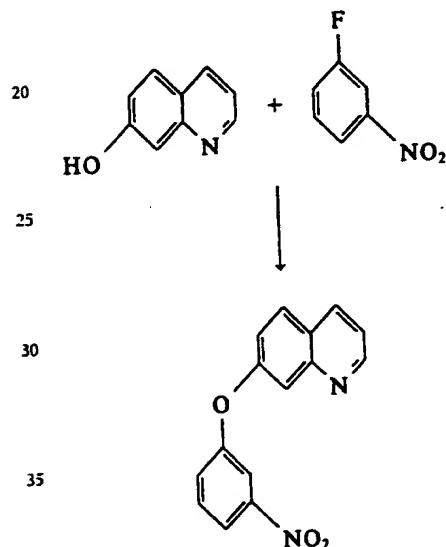
(V)

in welcher R³ die angegebene Bedeutung hat,
mit Alkoholen der allgemeinen Formel (VI)

(VI)

R¹-OH

15 in welcher R¹ die angegebene Bedeutung hat, aber nicht für einen Pyridylrest stehen darf,
in geeigneten Lösemitteln in Anwesenheit von Basen umgesetzt.
Die Reaktion kann durch folgendes Formelschema verdeutlicht werden:



40 Als Lösemittel eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether, wie beispielsweise Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diethylether, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Trichlormethan oder Tetrachlormethan, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfractionen, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

45 Als Basen können die üblichen anorganischen oder organischen Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat, oder organische Amine wie Triethylamin, Pyridin oder Methylpiperidin.

50 Das Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +100°C durchgeführt.

Das Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt, es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

55 Im allgemeinen setzt man 0,5 bis 2 Mol, bevorzugt 1 Mol Alkohol bezogen auf 1 Mol Fluornitrophenylverbindung ein.

Als Fluornitrophenylverbindungen werden beispielsweise erfundungsgemäß verwendet:

60 2-Fluornitrobenzol,
3-Fluornitrobenzol,
4-Fluornitrobenzol.

Als Alkohole werden beispielsweise erfundungsgemäß verwendet:

65 2-Hydroxychinolin,
4-Hydroxychinolin,
5-Hydroxychinolin,
8-Hydroxychinolin,

1-Hydroxyisochinolin,
5-Hydroxyisochinolin,
2-Hydroxy-4-methyl-chinolin,
8-Hydroxy-4-methyl-chinolin,
8-Hydroxy-6-methyl-chinolin

5

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel (V) und (VI) sind bekannt.
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IVb) werden hergestellt, indem man Nitrophenylverbindungen der allgemeinen Formel (VII)

10



15

in welcher
R² und A die angegebene Bedeutung haben,
mit Halogeniden der allgemeinen Formel (VIII)

20



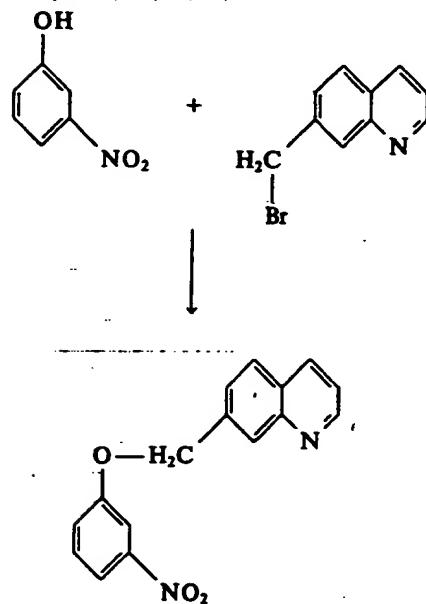
25

in welcher

R¹ und B die angegebene Bedeutung haben und
Hal für Chlor, Brom oder Iod steht,

30

in geeigneten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umsetzt.
Das erfundungsgemäße Verfahren kann beispielsweise durch das folgende Formelschema erläutert werden:



35

40

45

50

55

Als Lösemittel eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören vorzugsweise Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie beispielsweise Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diethylether, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, oder Nitromethan, Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

60

Als Basen eignen sich anorganische oder organische Basen. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder Erdalkalihydroxide wie Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie beispielsweise Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat oder organische Amine wie beispielsweise Triethylamin, Pyridin, Methylpiperidin, Piperidin oder Morpholin.

65

Es ist auch möglich, als Basen Alkalimetalle wie Natrium, oder deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Das Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +10°C bis +100°C durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren

Das Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder Überdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Im allgemeinen setzt man 0,5 bis 5, bevorzugt 1 bis 2 Mol Halogenid bezogen auf 1 Mol Nitrophenylverbindung ein. Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 0,5 bis 5 Mol, bevorzugt von 1 bis 3 Mol, bezogen auf das Halogenid eingesetzt.

Als Nitrophenylverbindungen werden beispielsweise erfundungsgemäß verwendet:

10 2-Nitrophenol,
3-Nitrophenol,
4-Nitrophenol

Als Halogenide werden beispielsweise erfundungsgemäß verwendet:

8-Chlormethyl-chinolin, 7-Chlormethyl-chinolin, 2-Chlormethyl-chinolin

2-Chlormethyl-pyridin.

2-Chlormethyl-pyridin,
3-Chlormethyl-pyridin,
4-Chlormethyl-pyridin,
2-Chlormethyl-4-methyl-chinolin,
8-Chlormethyl-6-methyl-chinolin.

25 Die Ausgangsverbindungen (VII) und (VIII) sind bekannt.
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IVc) werden hergestellt, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



40 in welcher

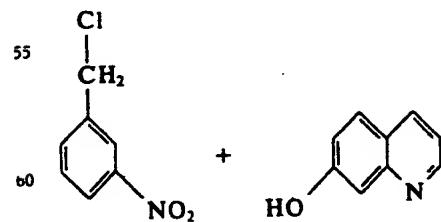
R^2 und B die oben angegebene Bedeutung haben und
Hal für Chlor, Brom oder Iod steht,

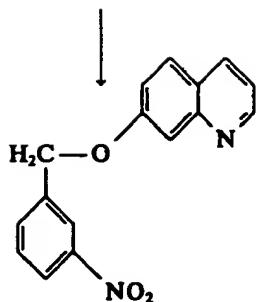
45 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



in welcher

50 A und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben, in geeigneten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base umsetzt. Das Verfahren kann beispielsweise durch das folgende Formelschema erläutert werden:





5
Lösemittel, Basen sowie die Bedingungen zur Durchführung des Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVc) wurden bereits ausführlich für das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVb) beschrieben.

10
Als Halogenide werden beispielsweise erfundungsgemäß verwendet:

15
2-Chlormethyl-nitrophenol,
3-Chlormethyl-nitrophenol,
4-Chlormethyl-nitrophenol

20
Als Hydroxyverbindungen wurden beispielsweise erfundungsgemäß verwendet:

25
2-Hydroxy-chinolin,
3-Hydroxy-chinolin,
5-Hydroxy-chinolin,
6-Hydroxy-chinolin,
8-Hydroxy-chinolin,
2-Hydroxy-pyridin,
3-Hydroxy-pyridin,
4-Hydroxy-pyridin,
30
5-Hydroxy-4-methyl-chinolin,
8-Hydroxy-4-methyl-chinolin.

35
Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) und (X) sind bekannt.

35
Die erfundungsgemäßen substituierten Phenylsulfonamide können als Wirkstoffe in Arzneimitteln eingesetzt werden. Die neuen Stoffe wirken als Hemmer (Stimulatoren) von enzymatischen Reaktionen im Rahmen des Arachidonsäurestoffwechsels, insbesondere der Lipooxygenase. Darüber hinaus wirken sie thrombozytenaggregationshemmend.

40
Es sind somit bevorzugt zur Behandlung und Verhütung von Erkrankungen der Atemwege wie Allergien/Asthma, Bronchitis, Emphysem, Schocklunge, Pulmonarer Hypertonie, Entzündungen, Rheuma, Ödemen, Thrombosen, Thromboembolien, Ischämien (peripherie, cardiale, cerebrale Durchblutungsstörungen), Herz- und Hirninfarkten, Herzrhythmusstörungen, Angina Pectoris, Arteriosklerose, bei Gewebetransplantationen, Dermatosen wie Psoriasis, Metastasen und zur Cytoprotektion im Gastrointestinal-Trakt geeignet.

45
Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulat, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmi-
schung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

50
Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

55
Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z. B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z. B. Erdnuß/Sesamöl), Alkohole (z. B. Ethylalkohol, Glycerin), Träger-
stoffe, wie z. B. natürliche Gesteinsmehle (z. B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z. B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z. B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z. B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester), Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether (z. B. Lignin, Sulfitabläugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natrium-
sulfat).

60
Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Träger-
stoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin kön-
nen Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet wer-
den. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschie-
denen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

65
Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter

flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die erfundungsgemäßen substituierten Phenylsulfonamide können sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin eingesetzt werden.

15

Herstellungsbeispiele

Die Retentionszeiten R_f (min) werden mit einem HPLC-Gerät (Fa. Knauer) an Hibar-Säulen (Fa. Merck) ermittelt.

20

System a: RP-8, 7 μm

Durchfluß: 2 ml/min

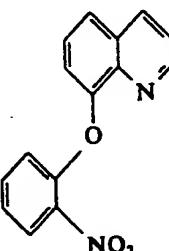
Eluens: Acetonitril/Wasser = 70 : 30 (v/v)

25

Beispiel 1

8-(2-Nitrophenoxy)chinolin

30



35

40 29 g 8-Hydroxychinolin und 28 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden 1 h bei 25°C in 400 ml Dimethylformamid gerührt. Es werden 21 ml 2-Fluor-nitrobenzol, gelöst in 100 ml Dimethylformamid, zugetropft, und das Reaktionsgemisch wird 15 h bei 25°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

45

Ausbeute: 82% der Theorie
Schmp.: 113–114°C (Methanol)

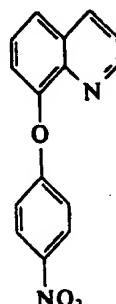
Analog Beispiel 1 wurden hergestellt:

50

Beispiel 2

8-(4-Nitrophenoxy)chinolin

55

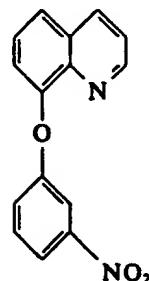


60

Ausbeute: 80%
Fp.: 165–166°C (Methanol)

Beispiel 3

8-(3-Nitrophenoxy)chinolin



5

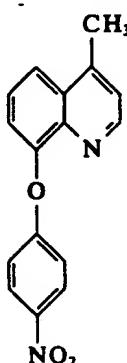
10

15

Ausbeute: 58% der Theorie
Fp.: 133—134°C (Methanol)

Beispiel 4

4-Methyl-8-(4-nitrophenoxy)chinolin



20

25

30

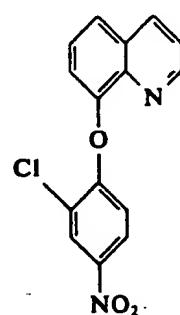
35

40

Ausbeute: 88% der Theorie
Fp.: 148—149°C (Methanol)

Beispiel 5

8-(2-Chlor-4-nitrophenoxy)chinolin



45

50

55

60

65

Ausbeute: 89% der Theorie
Fp.: 113—115°C (Ethanol)

Beispiel 6

6-Methyl-8-(4-nitrophenoxy)chinolin



Ausbeute: 60% der Theorie
Fp.: 143°C (Ethanol)

Beispiel 7

4-Methyl-8-(2-nitrophenoxy)chinolin



Ausbeute: 69% der Theorie
Fp.: 98—99°C (Ethanol/Wasser)

Beispiel 8

6-(2-Nitrophenoxy)chinolin



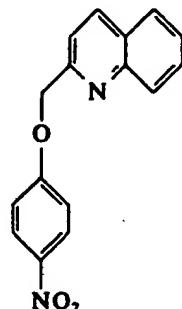
55 Ausbeute: 86% der Theorie
Fp.: 114—116°C (Ethanol)

60

65

Beispiel 9

2-(4-Nitrophenoxy)methyl)chinolin



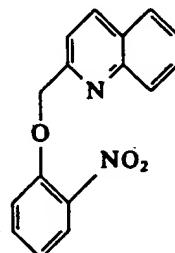
28 g 4-Nitrophenol und 55 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden 1 h bei 25°C in 300 ml Dimethylformamid gerührt. Nach Zutropfen einer Suspension von 43 g 2-Chlorphenyl-chinolin-hydrochlorid in 100 ml Dimethylformamid wird 15 h bei 40–50°C gerührt. Nach Abdampfen des Lösemittels wird der Rückstand mit Wasser 20 verrührt, abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 91% der Theorie
Schmp.: 144–145°C (Methanol)

Analog Beispiel 9 wurden hergestellt:

Beispiel 10

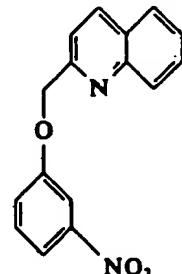
2-(2-Nitrophenoxy)methyl)chinolin



Ausbeute: 83% der Theorie
Fp.: 121–122°C (Methanol)

Beispiel 11

2-(3-Nitrophenoxy)methyl)chinolin



Ausbeute: 94% der Theorie
Fp.: 109°C (Methanol)

Beispiel 12

2-(2-Cyano-4-nitrophenoxyethyl)chinolin

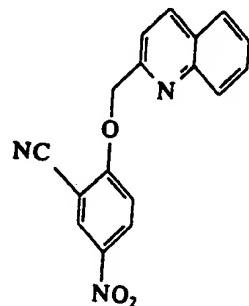
5

10

15

Ausbeute: 50% der Theorie
Fp.: 161—162°C (Methanol)

20



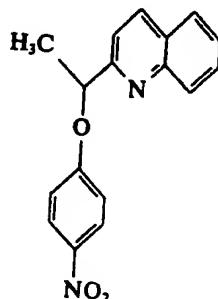
25

30

35

40

45

Beispiel 13
2-[1-(4-Nitrophenoxy)ethyl]chinolin

Ausbeute: 75% der Theorie
R_t = 2.07 (System a)

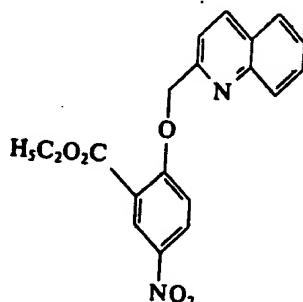
Beispiel 14

2-(2-Ethoxycarbonyl-4-nitrophenoxyethyl)chinolin

50

55

60



Ausbeute: 40% der Theorie
Fp.: 139—140°C (Ethanol)

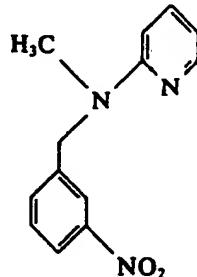
Beispiel 18

2-[N-(3-Nitrobenzyl)-N-methyl]aminopyridin

5

10

15



21,6 g 2-Methylaminopyridin und 34,2 g 3-Nitrobenzylchlorid werden 30 min auf 50°C erwärmt. Nach Zugabe von 3 g Dimethylaminopyridin wird 3 h auf 100°C erwärmt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in Dichlormethan aufgenommen und mit 2 N NaOH und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel (Eluens: Dichlormethan) filtriert. Das Produkt kristallisiert aus.

Ausbeute: 55% der Theorie
Schmp.: 56–57°C

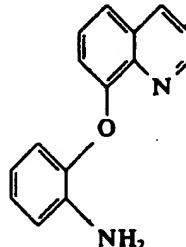
25

Beispiel 19

8-(2-Aminophenoxy)chinolin

30

35



35,4 g 8-(2-Nitrophenoxy)chinolin und 3,4 g 10%iges Palladium/Kohle werden unter Stickstoff in 350 ml Methanol suspendiert und erwärmt. Unter Rückfluß werden 27,8 ml Hydrazinhydrat langsam zugetropft, danach wird weitere 2 h im Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird der Katalysator abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

45 Ausbeute: 69% der Theorie
Schmp.: 135°C (Methanol)

Analog Beispiel 19 wurden hergestellt:

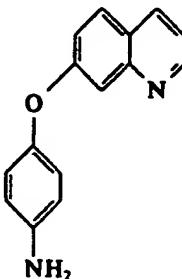
50

Beispiel 20

7-(4-Aminophenoxy)chinolin

55

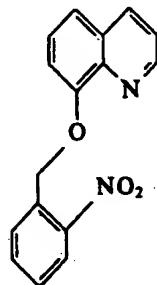
60



65 Ausbeute: 72% der Theorie
Fp.: 131°C (Ethanol)

Beispiel 15

8-(2-Nitrobenzyl)oxychinolin



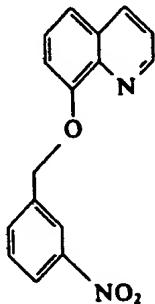
42 g 8-Hydroxychinolin und 40 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden 1 h bei 25°C in 400 ml Dimethylformamid gerührt. Danach werden 50 g 2-Nitrobenzylchlorid in 150 ml Dimethylformamid zugetropft, die Mischung 15 h bei 25°C gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser verrührt, abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 84% der Theorie
Schmp.: 151–153°C (Ethanol)

Analog Beispiel 15 wurden hergestellt:

Beispiel 16

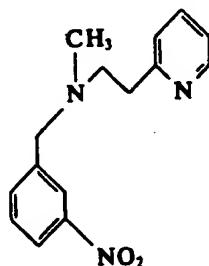
8-(3-Nitrobenzyl)oxychinolin



Ausbeute: 70% der Theorie
Fp.: 98–99°C (Ethanol)

Beispiel 17

2-[N-Methyl-N-(3-nitrobenzyl)aminoethyl]pyridin

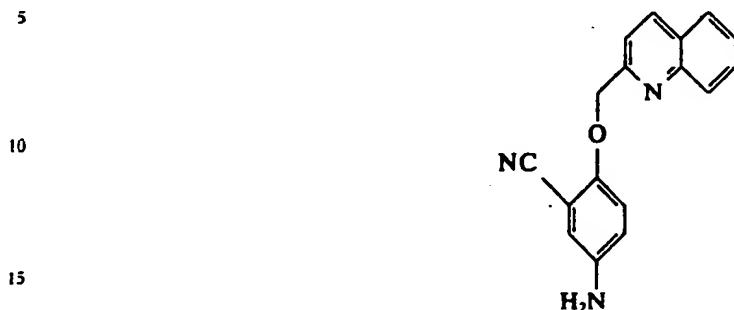


Zu einer Lösung von 5,4 g 2-(2-Methylaminoethyl)pyridin in 20 ml Methanol werden bei 40°C 6,8 g 3-Nitrobenzylchlorid in 25 ml Methanol langsam zugetropft. Anschließend gibt man 15 ml Triethylamin in 15 ml Methanol zu und röhrt 15 h bei 40°C. Nach Abdampfen des Lösemittels im Vakuum wird der Rückstand in 300 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 100 : 5) chromatographiert.

Ausbeute: 82% der Theorie
Siedep.: 245°C/0,5 mm (Kugelrohr)

Beispiel 31

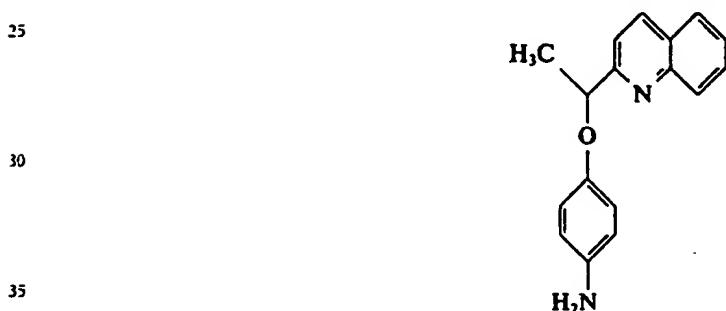
2-(4-Amino-2-cyano-phenoxyethyl)chinolin



Ausbeute: 49% der Theorie
Fp.: 156°C

Beispiel 32

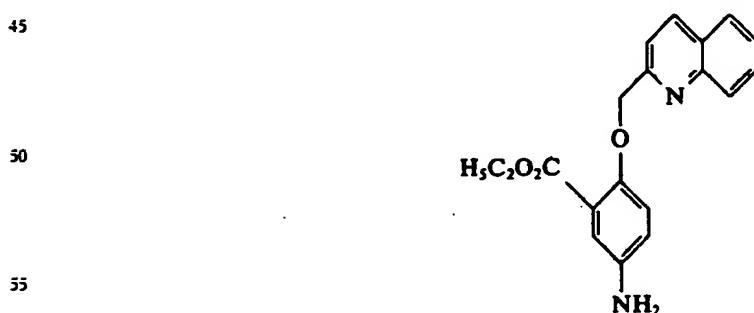
2-[1-(4-Aminophenoxy)ethyl]chinolin



Ausbeute: 95% der Theorie
Fp.: 86–88°C

Beispiel 33

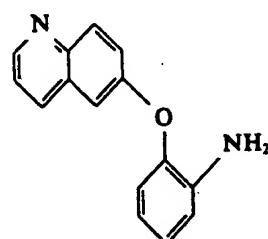
2-(4-Amino-2-ethoxycarbonyl-phenoxyethyl)chinolin



Ausbeute: 57% der Theorie
Fp.: 93–95°C

Beispiel 27

6-(2-Aminophenoxy)chinolin



Ausbeute: 74% der Theorie
Fp.: 115—117°C (Ethanol)

5

10

15

20

25

30

35

40

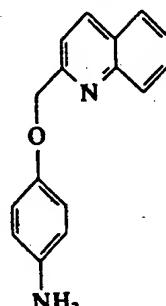
45

50

55

60

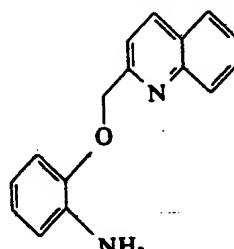
65

Beispiel 28
2-(4-Aminophenoxy)methyl)chinolin

Ausbeute: 64% der Theorie
Schmp.: 126—128°C (Methanol)

Beispiel 29

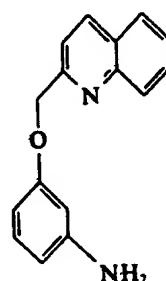
2-(2-Aminophenoxy)methyl)chinolin



Ausbeute: 71% der Theorie
Fp.: 66—69°C (i-Propanol)

Beispiel 30

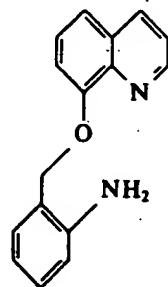
2-(3-Aminophenoxy)methyl)chinolin



Ausbeute: 67% der Theorie
Fp.: 98—99°C (Methanol)

Beispiel 34

8-(2-Aminobenzyl)oxychinolin



Ausbeute: 60% der Theorie
Fp.: 103 – 105°C (Essigester)

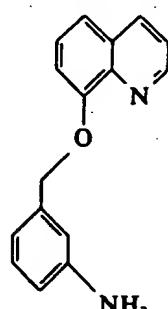
5

10

15

Beispiel 35

8-(3-Aminobenzyl)oxychinolin



Ausbeute: 74% der Theorie
Fp.: 146 – 147°C (Ethanol)

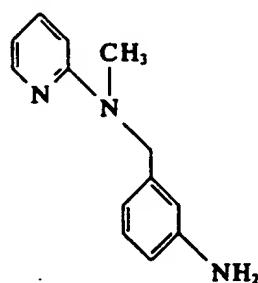
25

30

35

Beispiel 36

2-[N-(3-Aminobenzyl)-N-methyl]aminopyridin



Ausbeute: 92% der Theorie
 $R_f = 1,64$ (System a)

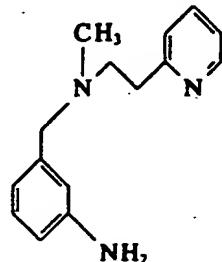
45

50

55

Beispiel 37

2-[2-(N-3-Aminobenzyl-N-methyl)aminoethyl]pyridin



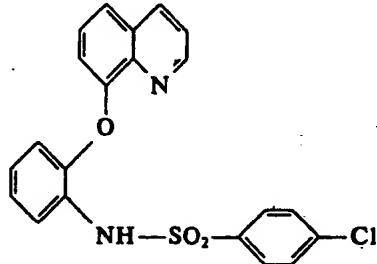
Ausbeute: 64% der Theorie

60

65

Beispiel 38

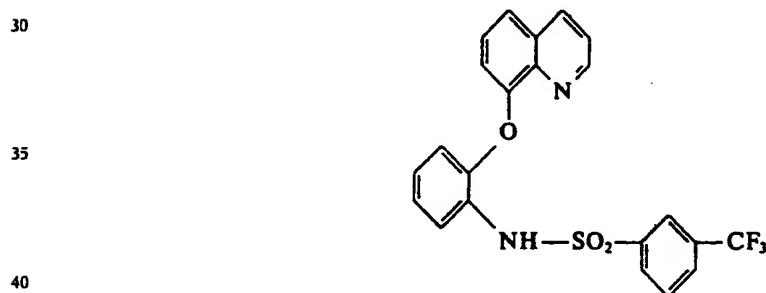
N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzosulfonamid



Analog Beispiel 38 wurden hergestellt:

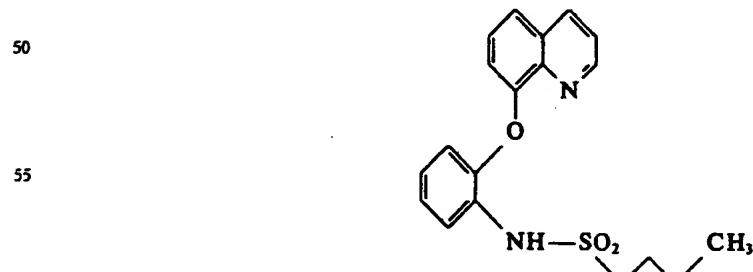
Beispiel 39

N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



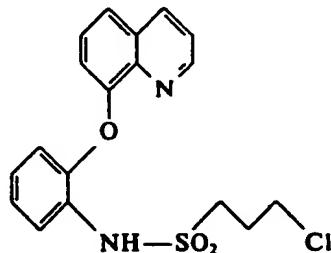
Beispiel 40

N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-butansulfonamid



Beispiel 41

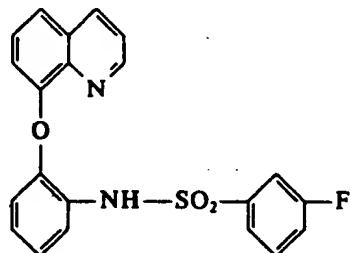
N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



Ausbeute: 50% der Theorie
 $R_f = 2,00$ (System a)

Beispiel 42

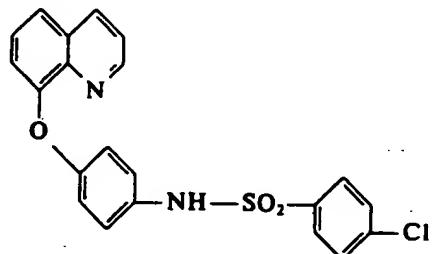
N-[2-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 46% der Theorie
 $F_p.: 243-244^\circ C$ (Methanol)

Beispiel 43

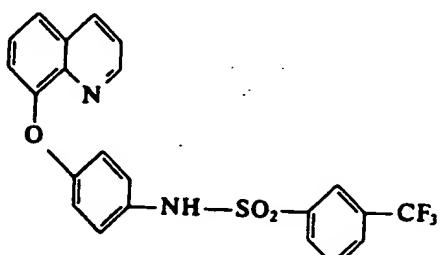
N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 91% der Theorie
 $F_p.: 220^\circ C$ (Methanol)

Beispiel 44

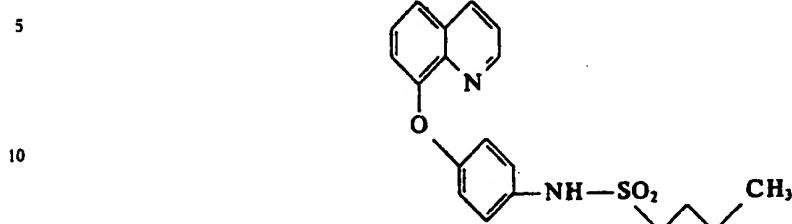
N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 66% der Theorie
 $F_p.: 186^\circ C$ (Methanol)

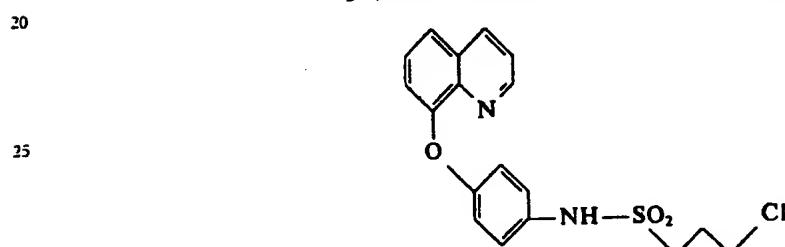
Beispiel 45

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid



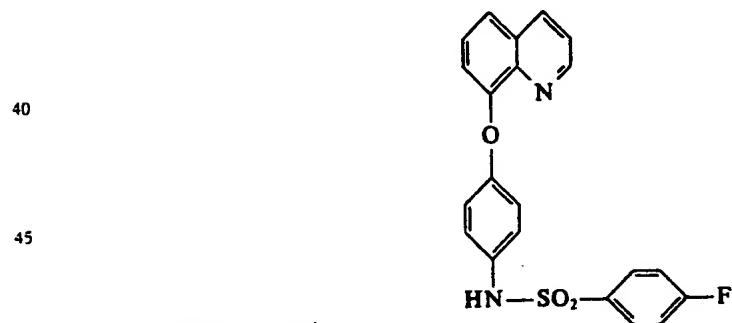
Beispiel 46

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



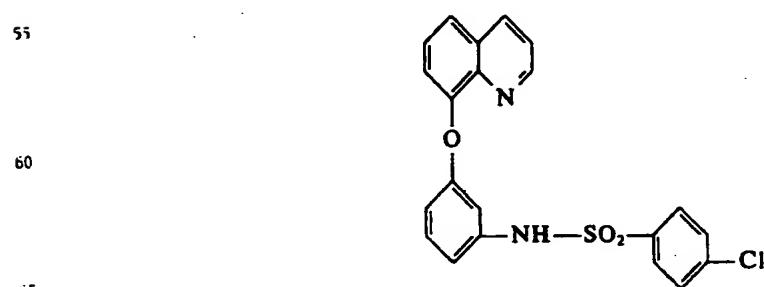
Beispiel 47

N-[4-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid



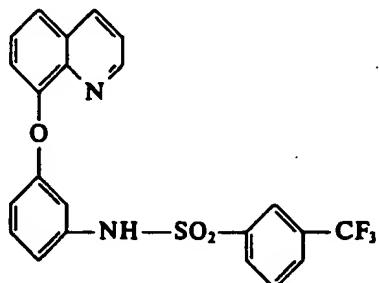
Beispiel 48

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



Beispiel 49

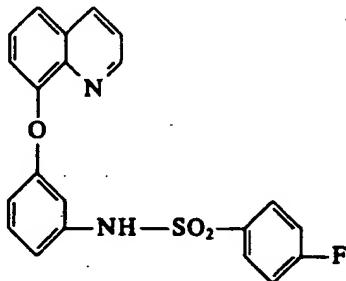
N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 53% der Theorie
Fp.: 171—173°C (Ethanol)

Beispiel 50

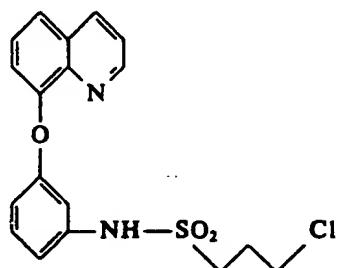
N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 51% der Theorie
Fp.: 201—202°C (Methanol)

Beispiel 51

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



Ausbeute: 66% der Theorie
Fp.: 138—140°C (Ethanol)

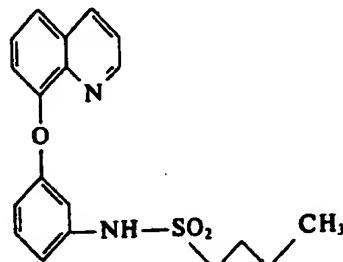
Beispiel 52

N-[3-(Chinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid

5

10

15

Ausbeute: 56% der Theorie
Fp.: 107–108°C (Diisopropylether)

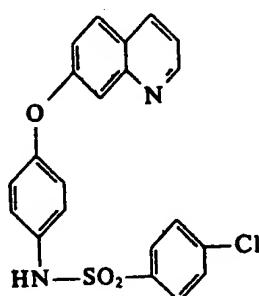
20

Beispiel 53

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid

25

30

Ausbeute: 93% der Theorie
Fp.: 208°C (Methanol)

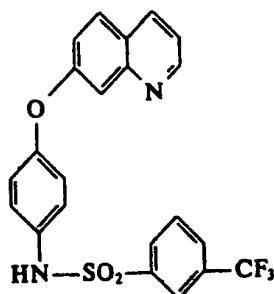
40

Beispiel 54

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-3-trifluoromethylbenzolsulfonamid

45

50

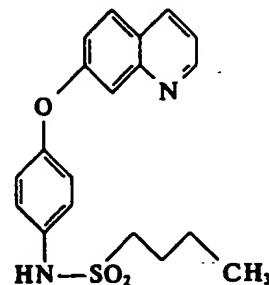
Ausbeute: 64% der Theorie
Fp.: 190°C (Methanol)

60

65

Beispiel 55

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]butansulfonamid



5

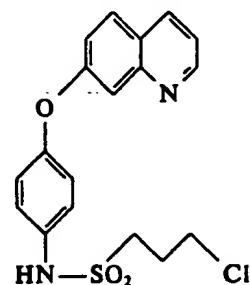
10

15

Ausbeute: 70% der Theorie
Fp.: 168°C (Methanol)

Beispiel 56

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



20

25

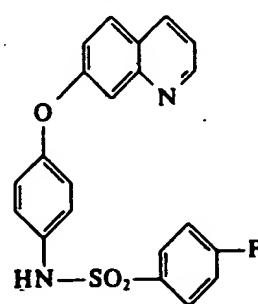
30

35

Ausbeute: 75% der Theorie
Fp.: 175–176°C (Methanol)

Beispiel 57

N-[4-(Chinolin-7-yloxy)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid



40

45

50

55

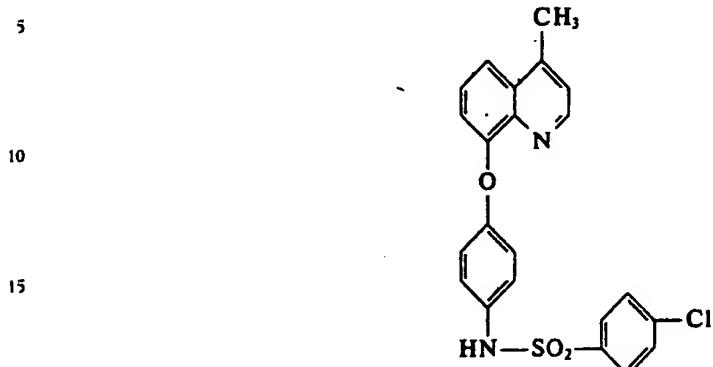
Ausbeute: 61% der Theorie
Fp.: 175–178°C (Methanol)

60

65

Beispiel 58

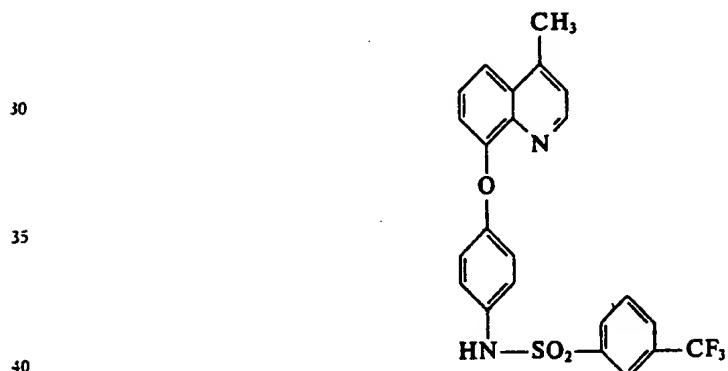
N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 94% der Theorie
Fp.: 223—224°C (Methanol)

Beispiel 59

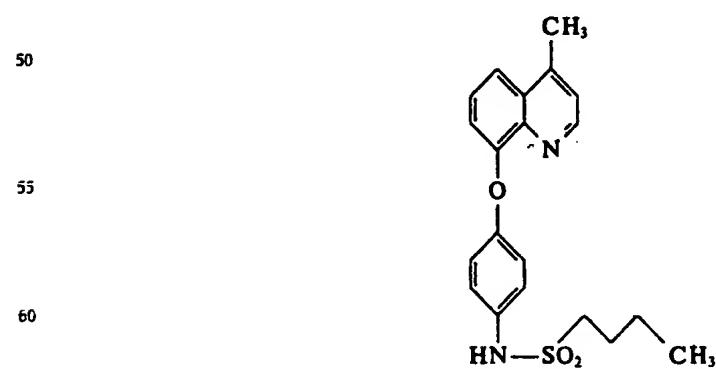
N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 70% der Theorie
Fp.: 202—203°C

Beispiel 60

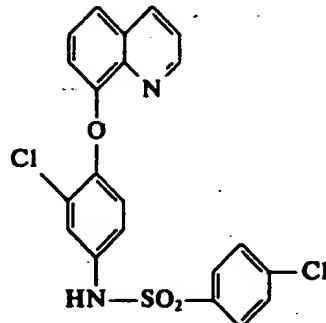
N-[4-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 81% der Theorie
Fp.: 208—209°C (Ethanol)

Beispiel 61

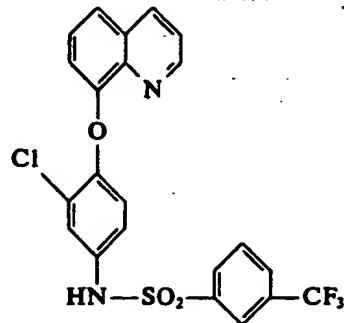
N-[4-Chinolin-8-yloxy]-3-chlorphenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 90% der Theorie
Fp.: 198 – 199°C (Ethanol)

Beispiel 62

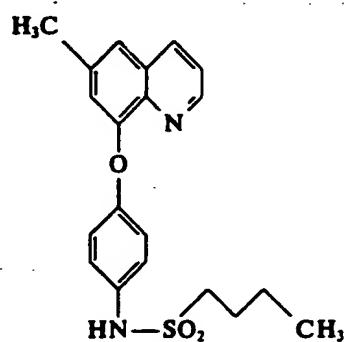
N-[4-(Chinolin-8-yloxy)-3-chlorphenyl]-3-trifluoromethylbenzolsulfonamide



Ausbeute: 88% der Theorie
Fp.: > 245°C (Methanol)

Beispiel 63

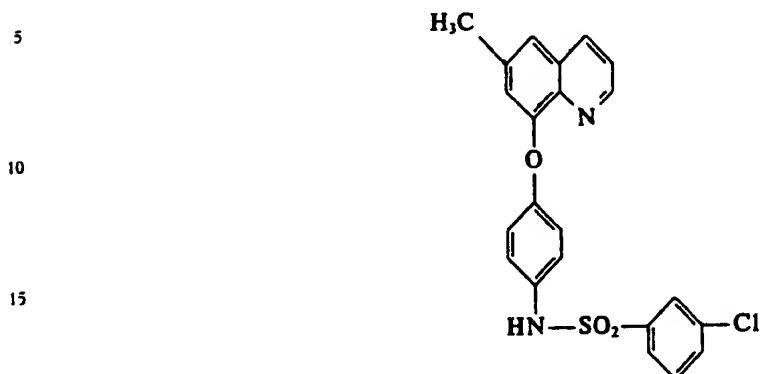
N-[4-(6-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 88% der Theorie
Fp.: 189-190°C (Ethanol)

Beispiel 64

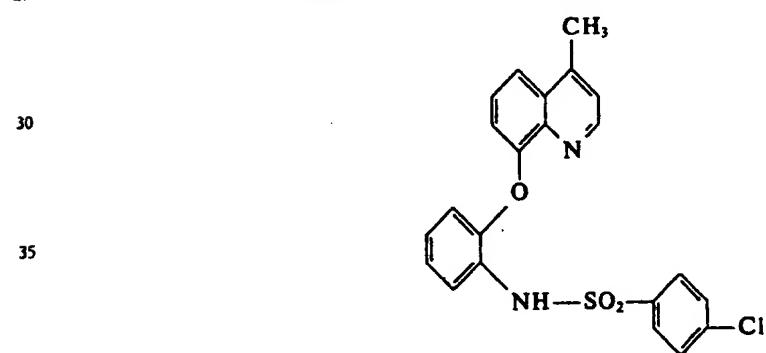
N-[4-(6-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorobenzolsulfonamid



20 Ausbeute: 94% der Theorie
Fp.: > 245°C

Beispiel 65

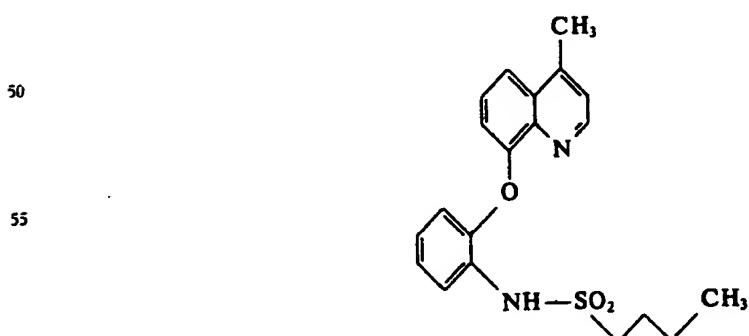
N-[2-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



40 Ausbeute: 80% der Theorie
Fp.: 123–125°C (Methanol)

Beispiel 66

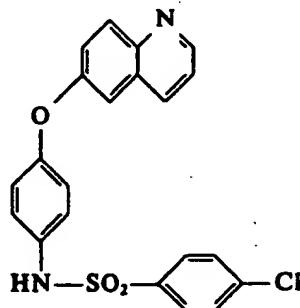
N-[2-(4-Methylchinolin-8-yloxy)phenyl]-butansulfonamid



Ausbeute: 62% der Theorie
 $R_s = 221$ (System a)

Beispiel 67

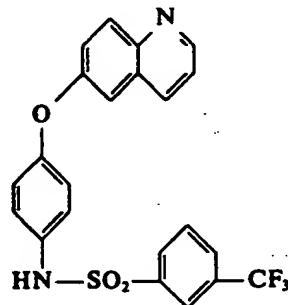
N-[4-(Chinolyl-6-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzol-sulfonamid



Ausbeute: 33% der Theorie
Fp.: >255°C

Beispiel 68

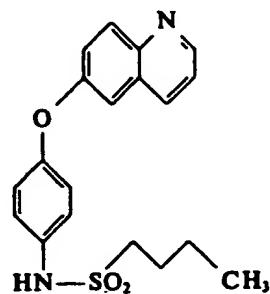
N-[4-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 60% der Theorie
Fp.: 142–143°C (Methanol)

Beispiel 69

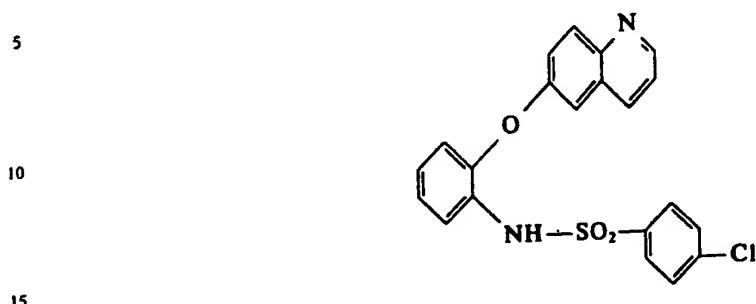
N-[4-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]butansulfonamide



Ausbeute: 84% der Theorie
Fp.: 170°C (Methanol)

Beispiel 70

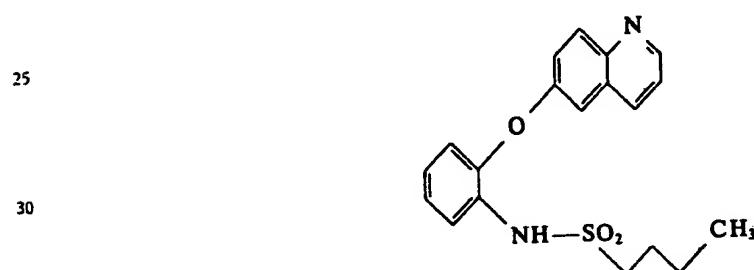
N-[2-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 84% der Theorie
Fp.: 151–152°C (Ethanol)

Beispiel 71

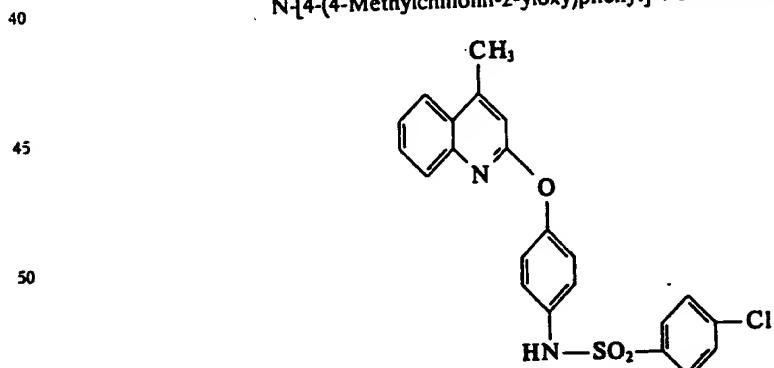
N-[2-(Chinolin-6-yloxy)phenyl]butansulfonamid



35 Ausbeute: 62% der Theorie
Fp.: 131–133°C (Ethanol)

Beispiel 72

N-[4-(4-Methylchinolin-2-yloxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamide



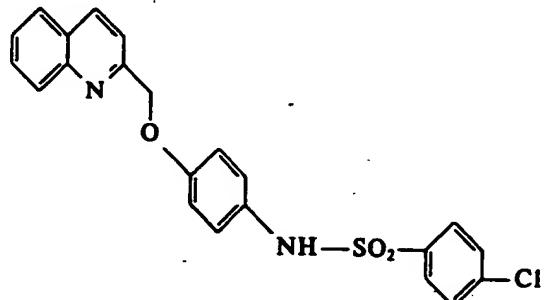
Ausbeute: 88% der Theorie
Fp.: 174–176°C (Methanol)

60

65

Beispiel 73

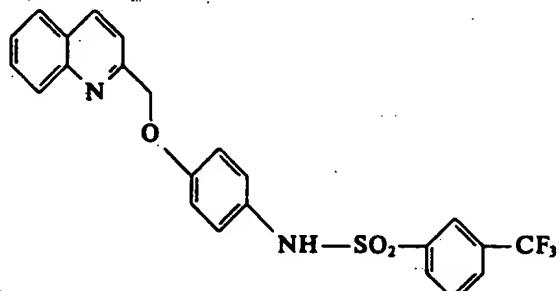
N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 82% der Theorie
Fp.: 125°C (Methanol)

Beispiel 74

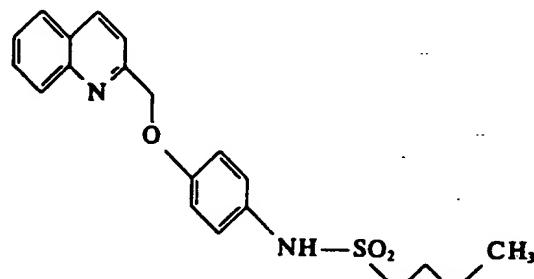
N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 93% der Theorie
Fp.: 81–83°C (Methanol)

Beispiel 75

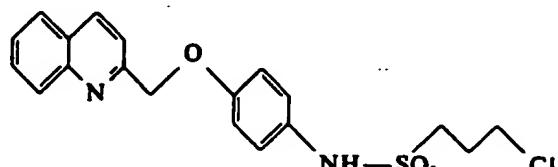
N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 77% der Theorie
Fp.: 113°C (Ethanol)

Beispiel 76

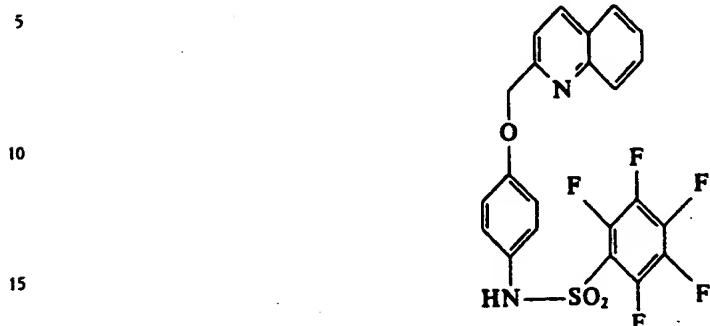
N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



Ausbeute: 74% der Theorie
Fp.: 117°C (Methanol)

Beispiel 77

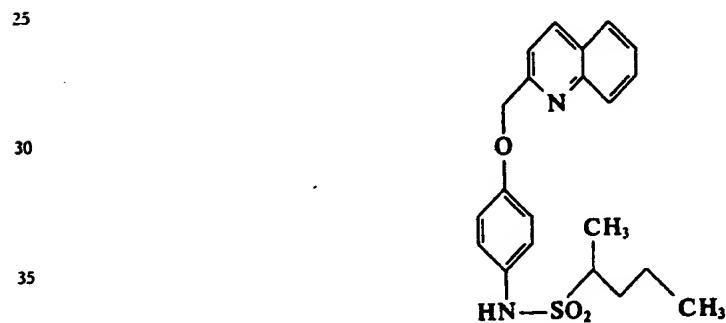
N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]pentafluorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 37% der Theorie
 20 Fp.: 170—178°C (Toluol)

Beispiel 78

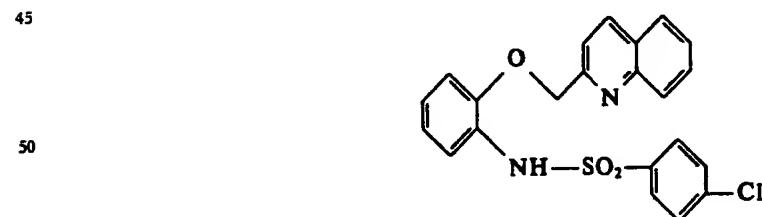
N-[4-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-1-methylbutansulfonamid



Ausbeute: 70% der Theorie
 40 R_f = 1.68 (System a)

Beispiel 79

N-[2-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



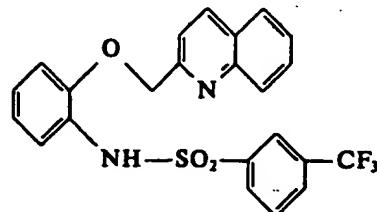
55 Ausbeute: 82% der Theorie
 Fp.: 129—130°C (Methanol)

60

65

Beispiel 80

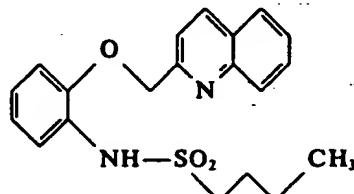
N-[2-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 79% der Theorie
Fp.: 154–155°C (Methanol)

Beispiel 81

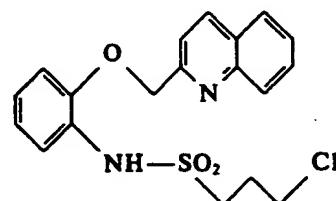
N-[2-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 40% der Theorie
Fp.: 93–94°C (Methanol)

Beispiel 82

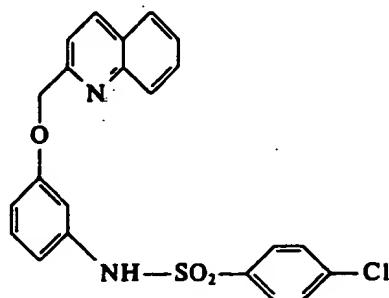
N-[2-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



Ausbeute: 67% der Theorie
Fp.: 100–101°C (Methanol)

Beispiel 83

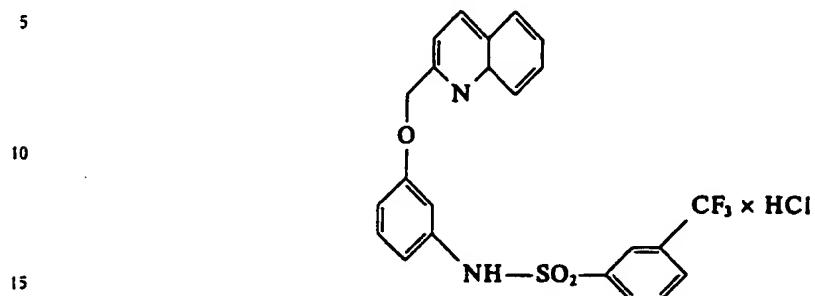
N-[3-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 85% der Theorie
Fp.: 157–159°C (Isopropanol)

Beispiel 84

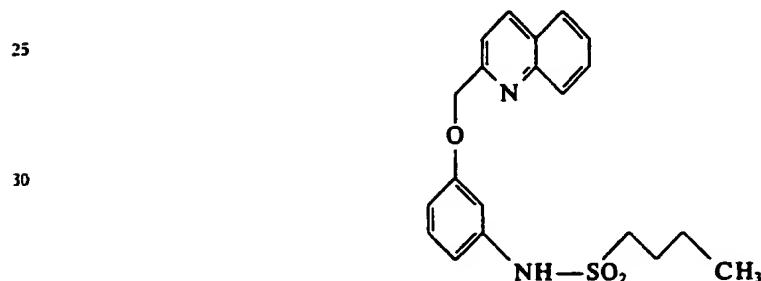
N-[3-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid Hydrochlorid



Ausbeute: 81% der Theorie
Fp.: 183–187°C (Isopropanol)

Beispiel 85

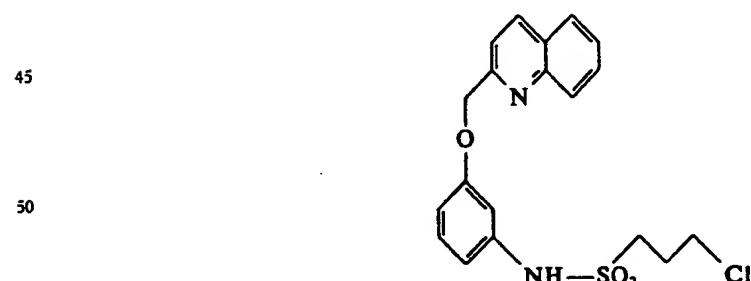
N-[3-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 67% der Theorie
Fp.: 105–106°C (Isopropanol)

Beispiel 86

N-[3-(Chinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



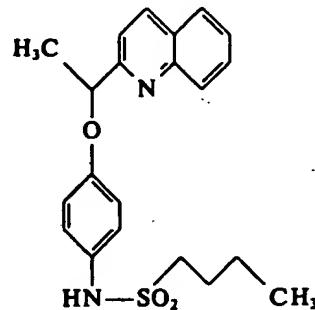
55 Ausbeute: 90% der Theorie
Fp.: 116–117°C (Isopropanol)

60

65

Beispiel 87

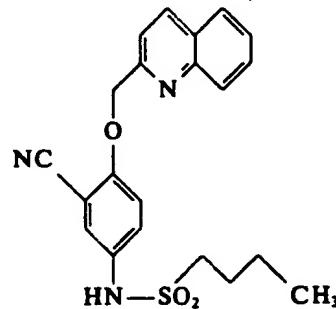
N-[4-[1-(Chinolin-2-yl)ethoxy]phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 89% der Theorie
 $R_t = 1,80$ (System a)

Beispiel 88

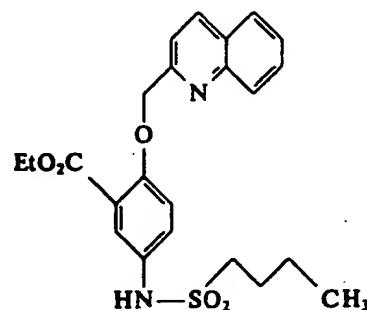
N-[4-(Chinolin-2-yl)methoxy-3-cyano-phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 43% der Theorie
 Fp.: 158–160°C (Isopropanol)

Beispiel 89

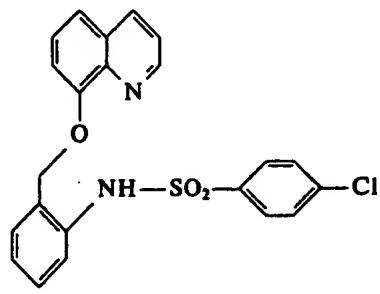
N-[3-Ethoxycarbonyl-4-(chinolin-2-yl)methoxy-phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 33% der Theorie
 Fp.: 90–92°C

Beispiel 90

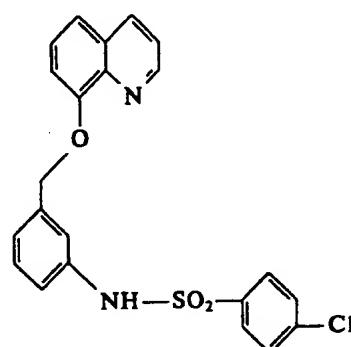
N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 31% der Theorie
Fp.: 136 – 137°C

Beispiel 91

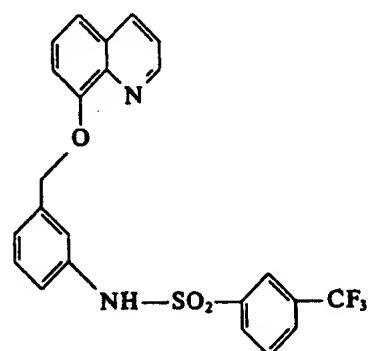
N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 81% der Theorie
Fp.: 201 – 202°C (Methanol)

Beispiel 92

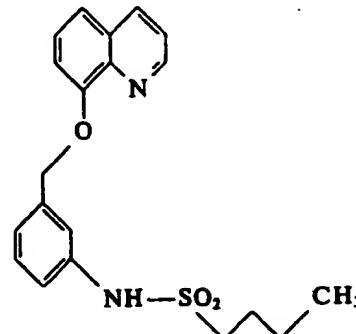
N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 60% der Theorie
Fp.: 210 – 212°C (Ethanol)

Beispiel 93

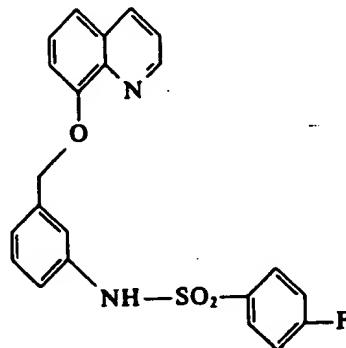
N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 42% der Theorie
Fp.: 136–137°C (Ethanol)

Beispiel 94

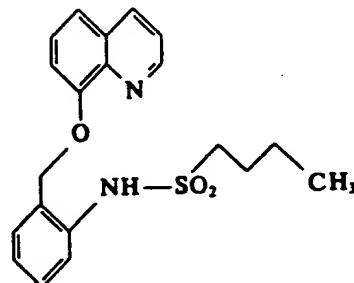
N-[3-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 88% der Theorie
Fp.: 206–207°C (Ethanol)

Beispiel 95

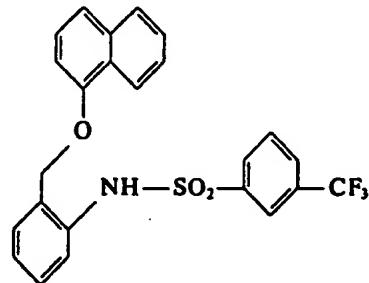
N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 56% der Theorie
Fp.: 88–89°C (Ethanol)

Beispiel 96

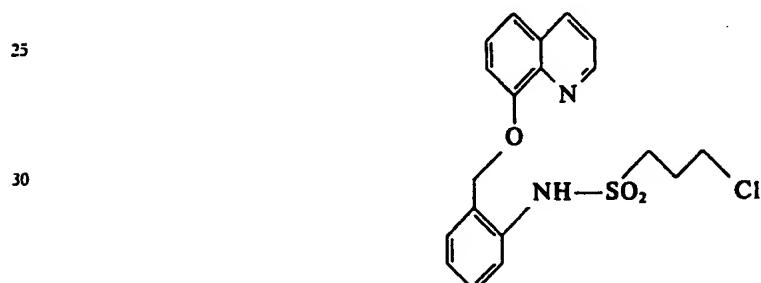
N-[2-(Chinolin-8-yloxymethyl)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 81% der Theorie
Fp.: 120–121°C (Ethanol)

Beispiel 97

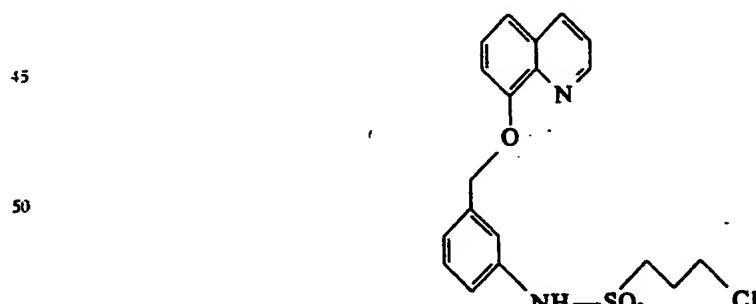
N-[2-(Chinolin-8-yloxymethyl)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



Ausbeute: 57% der Theorie
Fp.: 96–97°C

Beispiel 98

N-[3-(Chinolin-8-yloxymethyl)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid

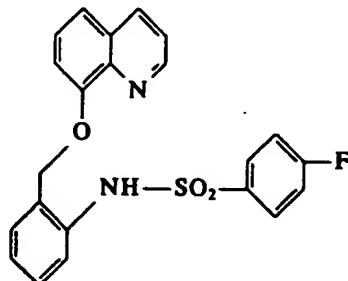


Ausbeute: 72% der Theorie
Fp.: 142–143°C (Ethanol)

60

Beispiel 99

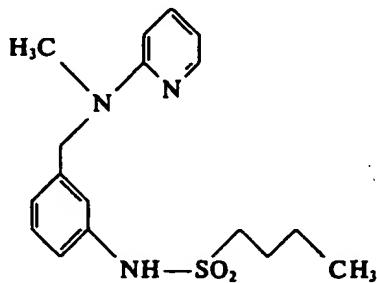
N-[2-(Chinolin-8-yloxyethyl)phenyl]-4-fluorbenzolsulfonamid



Ausbeute: 95% der Theorie
Fp.: 121–122°C (Ethanol)

Beispiel 100

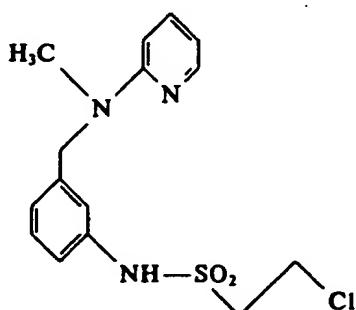
N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 78% der Theorie
R_f = 1,80 (System a)

Beispiel 101

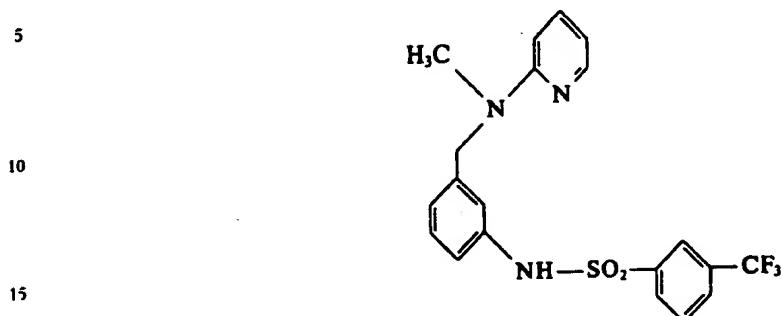
N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]-3-chlorpropansulfonamid



Ausbeute: 71% der Theorie
Fp.: 63–65°C

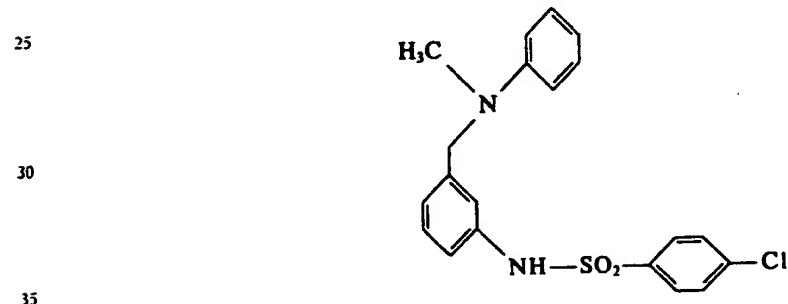
Beispiel 102

N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid

Ausbeute: 81% der Theorie
Fp.: 194–197°C

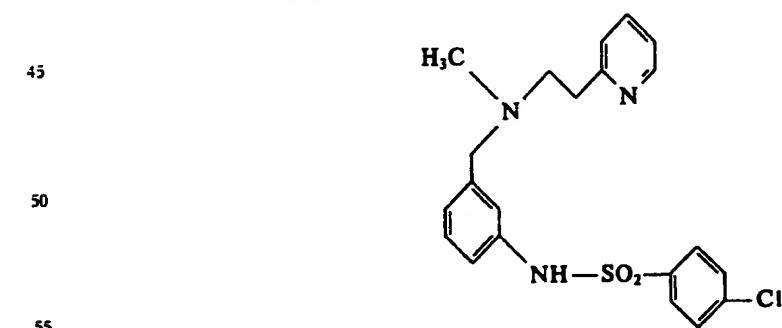
Beispiel 103

N,N',N'-[3-(Methyl-2-pyridyl-aminomethyl)phenyl]-4-chlor-benzolsulfonamid

Ausbeute: 70% der Theorie
Fp.: 113–114°C

Beispiel 104

N,N',N'-[3-[(Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl)aminomethyl]phenyl]-4-chlorbenzolsulfonamid



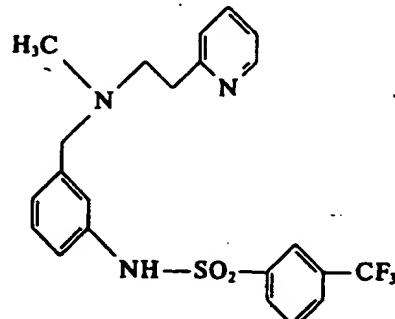
Ausbeute: 74% der Theorie

60

65

Beispiel 105

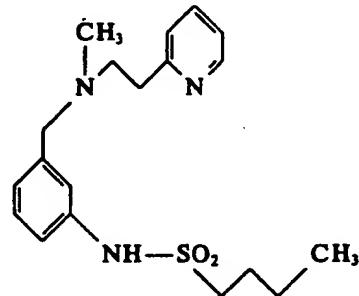
N,N',N'-[3-[Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl]aminomethylphenyl]-3-trifluormethylbenzolsulfonamid



Ausbeute: 73% der Theorie

Beispiel 106

N,N',N'-[3-[Methyl-2-(2-pyridyl)ethyl]aminomethyl]phenyl]butansulfonamid



Ausbeute: 35% der Theorie

Anwendungsbeispiele

Beispiel 107

(Thrombozytenaggregationshemmung)

Zur Bestimmung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulans wurden einem Teil 3,8%iger wäßriger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut zugemischt. Mittels Zentrifugation erhält man aus diesem Blut plättchenreiches Zitratplasma (PRP) (Jürgens/Beller, Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse; Thieme Verlag, Stuttgart, 1959).

Für diese Untersuchungen wurden 0,8 ml PRP und 0,1 ml der Wirkstofflösung bei 37°C im Wasserbad vorinkubiert. Anschließend wurde die Thrombozytenaggregation nach der turbidometrischen Methode (Born, G. V. R. J. Physiol. (London), 162, 67, 1962) im Aggregometer bei 37°C bestimmt (Therapeutische Berichte 47, 80–86, 1975). Hierzu wurde die vorinkubierte Probe mit 0,1 ml Kollagen, einem aggregationsauslösenden Agens, versetzt. Die Veränderung der optischen Dichte in der Probe der PRP wurde während einer Zeitdauer von 6 Minuten aufgezeichnet und der Ausschlag nach 6 Minuten bestimmt. Hierzu wird die prozentuale Hemmung gegenüber der Kontrolle errechnet. Als Grenzkonzentration wird der Bereich der minimal effektiven Konzentration angegeben (Tabelle 1).

Tabelle 1

Thrombozytenaggregationshemmung

5	Beispiel-Nr.	Hemmung µg/ml (Grenzkonzentration)
	38	0,3-0,1
	43	1,0-0,1
	44	10-1
10	45	10-1
	46	1,0-0,1
	52	10-3
	58	10-3
	74	3,0-1,0
15	90	1,0-0,1

Als Maß für eine Lipoxygenase-Hemmung wurde die Freisetzung von Leukotrien B₄ (LTB₄) an polymorphkernigen Rattenleukozyten (PMN) nach Zugabe von Substanzen und Ca-Ionophor mittels reverse phase HPLC nach Borgeat, P. et al. Proc. Nat. Acad. Sci. 76, 2148-2152 (1979) bestimmt. Die in-vivo-Aktivität der Verbindungen wurde mit dem Mäuseohr-Entzündungsmodell nach Young, J. M. et al., J. of Investigative Dermatology 82, 367-371 (1984) nachgewiesen.

In den Tabellen 2 und 3 sind beispielhaft die nach diesem Test erzielten Werte einiger erfundungsgemäßer Verbindungen aufgeführt:

Tabelle 2

Lipoxygenasehemmung

	Bsp.-Nr.	IC ₅₀ -Wert (g/ml)
30	53	8,8 × 10 ⁻⁸
	54	1,7 × 10 ⁻⁷
	57	3,3 × 10 ⁻⁸
	73	1,0 × 10 ⁻⁷
35	74	1,0 × 10 ⁻⁷
	75	5,7 × 10 ⁻⁸
	76	4,6 × 10 ⁻⁸
	78	7,4 × 10 ⁻⁸

Tabelle 3

Mouse Ear Inflammation Test

45	Beispiel	Dosis	Entzündungshemmung %
	58	2 mg/Ohr top.	58
	75	2 mg/Ohr top.	39
50	78	2 mg/Ohr top.	65
	44	100 mg/kg p.o.	38
	75	100 mg/kg p.o.	46
	76	100 mg/kg p.o.	37

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)